INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

УДК 547.495.9-07:616-056.2-08(01) DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.5.2025.1205

Антипкін Ю.Г.[1], Кирилова Л.Г.[1], Мірошников О.О.[1], Доленко О.О.[2], Бадюк В.М.[2]
[1]ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна
[2]ТОВ «Ультрагеном», м. Київ, Україна

Сучасні підходи до діагностики та лікування Х-зчепленого дефіциту транспортера креатину: огляд літератури та власне спостереження

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2025;21(5):411-419. doi: 10.22141/2224-0713.21.5.2025.1205

Резюме. ***Актуальність.*** *Х-зчеплений дефіцит транспортера креатину (Х-ДТК) — це рідкісне генетичне метаболічне захворювання, яке викликає значні неврологічні порушення. Воно спричинене мутаціями в гені SLC6A8, що призводить до порушення транспорту креатину в мозок. Клінічні прояви охоплюють затримку розвитку, інтелектуальні порушення, поведінкові розлади й епілепсію, що часто ускладнює ранню діагностику.* ***Мета:*** *узагальнити сучасні дані щодо патогенезу, діагностики та лікування Х-ДТК, а також навести клінічний випадок для ілюстрації труднощів діагностики цього захворювання.* ***Матеріали та методи.*** *У статті розглянуто патогенез Х-ДТК, що виникає через дефіцит транспорту креатину в мозок. Діагностика ґрунтується на клінічних проявах, біохімічних тестах (співвідношення креатин/креатинін у сечі) та магнітно-резонансній спектроскопії (МРС), яка виявляє відсутність піків креатину в мозку. Золотим стандартом діагностики є молекулярно-генетичне тестування (повноекзомне секвенування). Наводимо клінічний випадок хлопчика з фармакорезистентною епілепсією та затримкою розвитку, у якого діагноз Х-ДТК було підтверджено WES та МРС.* ***Результати.*** *Рання діагностика та своєчасне призначення терапії є ключовими для поліпшення прогнозу. Стандартизованого лікування не існує, але комбінована терапія креатином, L-аргініном і гліцином є більш ефективною, ніж монотерапія креатином, оскільки попередники креатину можуть використовувати альтернативні шляхи транспорту в мозок. Перспективними напрямками є розробка ліпофільних аналогів креатину та шаперонна терапія.* ***Висновки.*** *Х-ДТК — це серйозне захворювання, яке потребує високої обізнаності лікарів для своєчасної його діагностики. Комбінована суплементація креатином та його попередниками є найбільш обґрунтованою стратегією лікування. Подальші дослідження нових терапевтичних методів, як-от генна терапія, є важливими для майбутнього лікування.*

Ключові слова: *спадкові хвороби обміну речовин; метаболічні порушення; Х-зчеплений дефіцит транспортера креатину; SLC6A8; орфанні захворювання; епілепсія; епілептичні енцефалопатії; повноекзомне секвенування; магнітно-резонансна спектроскопія.*

Вступ

У складних умовах сьогодення особливу увагу сучасної медицини приділено вивченню, діагностиці та лікуванню рідкісних (орфанних) захворювань, які становлять серйозний виклик для клініцистів та системи охорони здоров'я в цілому. Орфанні захворювання у дитячому віці часто залишаються недіагностованими протягом тривалого часу, що призводить до суттєвих наслідків для здоров'я дитини, зокрема порушення розвитку, інвалідизації та значного скорочення тривалості життя [1].

Визнання важливості проблеми орфанних захворювань в Україні було законодавчо закріплено 15 квітня

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Мірошников Олександр Олександрович, кандидат медичних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник, учений секретар, відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: a.mirosh@ukr.net; тел.: +380 (63) 898-02-24
For correspondence: Oleksandr Miroshnikov, PhD in Medicine, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Scientific Secretary, Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380 (63) 898-02-24
Full list of authors information is available at the end of the article.

2014 року з прийняттям Закону України № 1213-VII «Про внесення змін до основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань». Згідно з цим законом, орфанним вважається захворювання, яке загрожує життю або має хронічно прогресуючий перебіг, що призводить до інвалідності або скорочення тривалості життя, з поширеністю не частішою ніж 1 випадок на 2000 осіб населення [2].

Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України (до серпня 2024 р. — Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України») є провідною науково-медичною установою, яка системно та на високому професійному рівні опікується проблемами дитячої неврології, включно з орфанними захворюваннями. 2012 року, відповідно до наказу директора — академіка НАМН України Ю.Г. Антипкіна, у складі Інституту було створено перше в Україні відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, що стало ключовим науковим підрозділом, діяльність якого спрямована на формування сучасних підходів до діагностики, лікування та спостереження за дітьми з рідкісними неврологічними захворюваннями.

Одним із таких захворювань є Х-зчеплений дефіцит транспортера креатину (Х-ДТК) — тяжке метаболічне захворювання, яке супроводжується вираженими руховими, когнітивними та поведінковими порушеннями, а також фармакорезистентними епілептичними нападами [3]. З огляду на складність ранньої діагностики й обмеженість даних щодо ефективного лікування, ведення дітей з Х-ДТК вимагає міждисциплінарного підходу. У цій статті наведено сучасні дані літератури щодо патогенезу, діагностичних критеріїв та можливостей лікування Х-ДТК, а також подано власне клінічне спостереження.

Креатин є важливою для організму молекулою, що використовується для відновлення АТФ (аденозинтрифосфату), який забезпечує енергією клітини. Ця функція креатину особливо важлива для органів, що потребують багато енергії, як-от головний мозок, скелетні м'язи та нирки. У мозку креатин також виконує функцію нейромодулятора, допомагаючи в передачі сигналів між нейронами. Він синтезується переважно в печінці та нирках з амінокислот L-аргініну, гліцину і метіоніну, а потім транспортується через гематоенцефалічний бар'єр до мозку за допомогою спеціального транспортера креатину (CRTR), робота якого потребує іонів натрію та хлору [4, 5].

Х-зчеплений дефіцит транспортера (OMIM 300036) є нещодавно ідентифікованим вродженим порушенням метаболізму, що виникає внаслідок недостатності транспорту креатину в головний мозок. До спектра синдромів дефіциту креатину крім Х-зчепленого дефіциту транспортера креатину також відносять два автосомно-рецесивні захворювання: дефіцит аргінін-гліцин-амідинотрансферази (AGAT, OMIM 612718) і дефіцит гуанідиноацетат-метилтрансферази (GAMT, OMIM 612736) [6].

Вважається, Х-ДТК є найбільш поширеним серед групи порушень церебрального дефіциту та становить приблизно 2 % випадків загальної затримки розвитку й інтелектуальних порушень у хлопчиків [3, 6].

Генетичною причиною Х-ДТК є патогенні мутації гена SLC6A8, розташованого на довгому плечі Х-хромосоми (Xp21.3). Цей ген кодує транспортер креатину (CRT, creatine transporter 1) — інтегральний мембранний білок, що належить до родини солетранспортуючих білків SLC6 та відповідає за активне перенесення креатину через гематоенцефалічний бар'єр і у нейрони головного мозку [6, 7].

Типовими патогенними змінами є місенс-мутації, нонсенс-мутації, делеції, дуплікації або мутації сплайс-сайтів, які призводять до часткової або повної втрати функції білка-транспортера. Оскільки ген локалізований на Х-хромосомі, чоловіки, які мають лише одну копію гена, за наявності мутації демонструють повний фенотип захворювання, тоді як жінки-носії можуть мати як безсимптомний перебіг, так і легкі клінічні прояви через несприятливе інактивування Х-хромосоми [9, 10].

Оскільки креатин відіграє ключову роль у підтримці високого рівня енергії, необхідного для нормального функціонування та розвитку нервової системи, саме головний мозок є основним органом, який страждає при дефіциті креатину. При мутаціях у SLC6A8 транспортування креатину в клітини мозку порушується, що веде до його дефіциту в нейронах і, як наслідок, до розвитку характерного клінічного фенотипу. Таким чином, клінічними проявами Х-ДТК є переважно неврологічні симптоми, зокрема загальна затримка розвитку, порушення мовлення й інтелекту, поведінкові розлади, епілептичні напади та рухові розлади [2].

У дітей із Х-ДТК можуть розвиватися помірно виражена або тяжка інтелектуальна недостатність та затримка мовленнєвого розвитку, що зазвичай є основною причиною звернення до фахівців. Також повідомляється про випадки регресу розвитку. Поведінкові порушення можуть охоплювати аутистичну поведінку, гіперактивність, дефіцит уваги й автоагресію. Імовірно, основними механізмами розвитку цих нейропсихіатричних розладів є порушення енергетичного метаболізму мозку та зміни у нейрональній пластичності.

Епілептичні напади при Х-ДТК можуть бути як спонтанними, так і індукованими лихоманкою. Можуть відмічатися різні види нападів, зокрема атонічні, генералізовані тоніко-клонічні судоми, прості або складні фокальні напади. Хоча більшість нападів добре реагують на медикаментозну терапію, також описані випадки фармакорезистентної епілепсії й епілептичного статусу. Наразі існують докази того, що виснаження енергетичних ресурсів мозку та мітохондріальна дисфункція відіграють ключову роль у розвитку епілептичних нападів. Водночас суплементація креатином має потенційний протинападовий ефект [6, 12].

Через неспецифічність клінічних проявів діагностика Х-ДТК часто є ускладненою або запізнілою. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є важливим методом в обстеженні пацієнтів із Х-ДТК, проте вона зазвичай виявляє лише незначні структурні зміни, які не є специфічними для цього захворювання. Натомість магнітно-резонансна спектроскопія (МРС) є високочутливим методом і відіграє ключову роль у діагностиці метаболічних порушень у головному мозку. В усіх пацієнтів із Х-ДТК МРС виявляє значне зниження або повну відсутність піків креатину в усіх відділах мозку [13].

Порушення функції білка-транспортера креатиніну веде до вторинного дефіциту креатину в головному мозку, що підтверджується за допомогою МРС і біохімічного аналізу концентрацій креатину та креатиніну в сечі та плазмі крові. Генетичне підтвердження мутації у SLC6A8 залишається золотим стандартом діагностики [14].

Біохімічне обстеження передбачає вимірювання рівня креатину, гуанідиноацетату і креатиніну в сечі та плазмі. Підвищене співвідношення креатин/креатинін у сечі при Х-ДТК, ймовірно, обумовлене зниженням канальцевої реабсорбції у нирках, тоді як рівень креатину в плазмі залишається в межах норми. Поєднання МРС і біохімічного аналізу сечі дозволяє значно підвищити точність діагностики, яка може бути остаточно завершена після молекулярно-генетичної діагностики [6, 14].

Таким чином, Х-ДТК є моногенним метаболічним розладом, що має чітку генетичну причину й піддається ранній діагностиці за умови своєчасного направлення на генетичне тестування.

Слід звернути увагу на основні клінічні маски, під якими це орфанне захворювання може «ховатися» у дітей, оскільки це дозволяє не пропустити діагноз у клінічній практиці. Часто Х-ДТК проявляється атиповим перебігом поширених у дитячому віці розладів, зокрема:

— затримка психомовленнєвого розвитку (ЗПМР): один із найчастіших дебютних симптомів. Пацієнти мають низький словниковий запас, пізніше починають говорити, часом мовлення взагалі відсутнє. Часто розцінюється як ізольоване мовленнєве порушення або розлад аутистичного спектра;

— розлади спектра аутизму (РАС): спостерігаються у значної частини пацієнтів. Порушення соціальної взаємодії, стереотипії, сенсорні порушення можуть імітувати класичний аутизм, але без притаманного РАС профілю при нейропсихологічному обстеженні;

— епілептичні напади: часто є однією з перших причин звернення. Напади можуть бути фокальними, генералізованими, резистентними до стандартної протиепілептичної терапії. У таких випадках Х-ДТК може ховатися під маскою фармакорезистентної епілепсії неуточненого генезу;

— гіперактивність, порушення уваги, поведінкові розлади: можуть нагадувати розлад дефіциту уваги з гіперактивністю. Діти мають знижену здатність до концентрації, імпульсивність, іноді агресивність;

— порушення м'язового тонусу та координації: гіпотонія у ранньому віці, нестійка хода, атактичні елементи можуть імітувати атактичний церебральний параліч або спадкові атаксії;

— інтелектуальна недостатність різного ступеня: у деяких випадках вона є єдиним клінічним проявом, що веде до недооцінки етіології та помилкового встановлення діагнозу «інтелектуальна недостатність невстановленого генезу».

Завдяки стрімкому розвитку технологій секвенування нового покоління (NGS) генетична діагностика, зокрема повне екзомне або панельне секвенування, стає дедалі доступнішою у клінічній практиці. Це відкриває можливості для раннього виявлення Х-ДТК у дітей із невизначеними нейрологічними проявами.

Важливим клінічним аспектом є те, що своєчасне виявлення порушень розвитку у дітей, проведення генетичного тестування та раннє призначення терапії можуть істотно поліпшити когнітивну, мовну та моторну функцію пацієнтів із Х-ДТК. Це підкреслює надзвичайну значущість ранньої діагностики, міждисциплінарного підходу й інформованості лікарів щодо рідкісних, але потенційно керованих метаболічних енцефалопатій. На сьогодні не існує затверджених стратегій лікування Х-ДТК. Суплементація креатином застосовується як монотерапія або в комбінації з попередниками креатину — аргініном, гліцином і метіоніном для поліпшення його транспорту в головний мозок, однак ефективність цього підходу залишається суперечливою. Основними бар'єрами для біохімічного та клінічного поліпшення є недостатній транспорт креатину в мозок, а також недостатній ендогенний синтез креатину [15].

Найбільш перспективним підходом до лікування вважається поєднання креатину моногідрату, L-аргініну та гліцину. Саме ця комбінація рекомендована як основна схема суплементації, оскільки в дослідженнях вона продемонструвала позитивний ефект у переважної більшості дітей [6]. Монотерапія креатином не призводила до суттєвого клінічного поліпшення, тому її не рекомендується застосовувати як єдиний засіб лікування. Залишається суперечливою і ефективність монотерапії L-аргініном: хоча деякі пацієнти демонстрували поліпшення, дані є недостатньо переконливими. Комбінована терапія з додаванням L-аргініну, S-аденозилметіоніну та креатин-глюконату видається обнадійливою, однак наразі має експериментальний статус і потребує подальших досліджень для визначення ефективності. З огляду на наявні дані, рекомендованим підходом є комбінована суплементація креатину моногідратом, L-аргініном і гліцином, як найбільш обґрунтована з точки зору клінічної ефективності [13, 16].

Наводимо опис **клінічного випадку**, що ілюструє труднощі діагностики Х-ДТК у дітей.

Батьки хлопчика С. звернулися до відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та

орфанними захворюваннями Центру зі скаргами на наявність епілептичних нападів, затримки рухового та психомовленнєвого розвитку.

З анамнезу відомо, що хлопчик народився від вагітності II (від вагітності I — хлопчик 7 років, здоровий) на фоні коронавірусної інфекції у матері в I триместрі. Пологи II в терміні 38–39-й тиждень, природним шляхом, відмічалося поступове підтікання навколоплідних вод упродовж 33 годин. При народженні хлопчик закричав відразу, смоктальний рефлекс був задовільний. Оцінка за шкалою Апгар 8/9 балів. Вага при народженні 2780 г. Довжина тіла 51 см. Був на штучному вигодовуванні. На 5-ту добу життя розвинулася жовтяниця, проводили фототерапію, приймав урсодезоксихолеву кислоту. Група крові та резус-фактор мами й дитини A (II), Rh+. Вакцинований відповідно до календаря вакцинації. Руховий та психомовленнєвий розвиток із затримкою. Регресу в розвитку не було. Почав самостійно сидіти у 9,5 міс., повзати в 1 рік 2 міс., ходити біля опори в 1 рік 4 міс. При огляді в 1 рік 8 міс. самостійно не ходить. Виділяє серед людей рідних, на власне ім'я реагує (якщо чимось зацікавлений, може не реагувати або не відразу відреагувати), зоровий контакт присутній. Розуміє окремі інструкції на елементарному побутовому рівні. Присутній скудний лепет, в основному гуління. Перенесені захворювання: коронавірусна інфекція (у віці 1 міс.), гострий бронхіт, отит, пневмонія, вітряна віспа (1 рік 2 міс.).

У 8 міс. дитина була консультована неврологом з приводу затримки розвитку, встановлено діагноз «синдром рухових порушень внаслідок гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС», за рекомендаціями лікаря отримувала добавки омега-3 ПНЖК, L-карнітин, вітамін D_3. У 10 міс. розвинувся перший у житті епілептичний напад під час сну, на фоні ГРВІ без гіпертермії. Кінематика нападу: свідомість порушена, девіація голови вліво, слинотеча, посмикування м'язів рук і ніг, плямкання. Тривалість нападу 40–50 хв (епілептичний статус?). Купіруваний в/м введенням сибазону. Після купірування нападу хлопчик заснув, проснувся через 2 год, загальний стан був не порушений. Дитина була госпіталізована за місцем проживання, на стаціонарному лікуванні перебувала з діагнозом «генералізована ідіопатична епілепсія. Ураження головного мозку неуточнене. Синдром рухових порушень внаслідок ураження ЦНС. Пневмонія неуточнена, лівобічна». Призначено препарат вальпроєвої кислоти в дозі 20 мг/кг на добу. Через 3 міс. (в 1 рік 1 міс.) розвинувся повторний подібний напад (перед нападом дитина була в'яла, спостерігалися рідкі випорожнення). Тривалість нападу до 1 год. На 5–7-й хв від початку нападу введено 1 мл в/м сибазону; напад не купірувався, ввели ще 1 мл в/в сибазону. Збільшено дозування вальпроєвої кислоти до 25 мг/кг на добу. Третій напад розвинувся в 1 рік 4 міс., напередодні спостерігалися рідкі випорожнення. Кінематика нападу: свідомість порушена, девіація голови вліво, слинотеча, клонічні судоми лівої верхньої кінцівки, ороаліментарні автоматизми. Тривалість нападу до 20 хв. Купірували введенням сибазону 0,5 мл в/м та тіопенталу в/в (дозування не вказано). Проведено корекцію лікування: збільшення дози вальпроєвої кислоти до 30 мг/кг на добу. Від того часу видимих нападів не було.

Соматичний статус при огляді без суттєвих відхилень.

Неврологічний статус. Дитина у свідомості. Зоровий контакт встановлює. Міміка жвава. На огляд реагує спокійно, посміхається. Звернену мову на елементарному побутовому рівні розуміє. На своє ім'я реагує не з першого разу. Заборони не розуміє. Прості побутові прохання виконує обмежено. Робить жести «привіт-бувай» (через раз). Не киває головою «так» і «ні». Домовленнєвий розвиток на рівні лепету, гуління. Звуконаслідування відсутнє. При огляді трапляються стереотипні махання верхніми кінцівками при емоційному збудженні. За час огляду нападів не спостерігалося. *Черепно-мозкові нерви.* Зіниці правильної форми, D = S, пряма фотореакція жвава. Очні щілини симетричні, D = S. Рухи очних яблук збережені у повному обсязі. Погляд фіксує, стежить за предметом. Страбізму немає. Ністагм не виявлений. Надбрівний рефлекс жвавий, D = S. Тонус жувальних м'язів не порушений. Жування не порушене. Лобні й носогубні складки симетричні. Салівація не порушена. Смак збережений. Гострота слуху орієнтовно не порушена. М'яке піднебіння розташоване по середній лінії, рухоме. Ковтання, фонація не порушені. Вміє дути. Положення язика у порожнині рота по середній лінії; атрофія та фібрилярні посмикування відсутні. *Рухова сфера.* Під час огляду атрофії, гіпертрофії, псевдогіпертрофії не виявляються. Фібрилярні та фасцикулярні посмикування відсутні. Обсяг рухів у верхніх і нижніх кінцівках повний. М'язовий тонус: диференціювали довільний супротив огляду і дистонію та періодичне підвищення м'язового тонусу до 3–4 балів за шкалою Ешворта. Сила м'язів дещо знижена. Голову тримає впевнено. Самостійно перевертається зі спини на живіт і з живота на спину. Самостійно сідає з лежачого положення. Сідає і піднімається з опорою з підлоги біля ліжка, ходить біля опори. Повзає на чотирьох поступальним способом. У вертикальному положенні опора на повну ступню. Хода нестійка з підтримкою за руку. Захоплює предмети і правою, і лівою рукою, маніпулює ними, передає з руки в руку. Тягне ложку повз рота. Вміє їсти рукою. Вказівний жест не сформований. Пінцетний захват присутній (слабкий). Натискає на кнопки всією долонею. Не складає пірамідку. Черевні рефлекси жваві. Глибокі рефлекси торпідні без явної асиметрії, без розширення рефлекторних зон. Патологічні рефлекси відсутні. Розладів потовиділення, терморегуляції не виявлено. Фізіологічні відправлення у підгузок.

У відділенні дитині проведено комплексне лабораторне й інструментальне обстеження, яке наводимо нижче.

МРТ головного мозку: виявлено ознаки наслідків перинатального гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку.

ЕЕГ нічного сну (8 годин): зареєстровано дезорганізовану основну активність з дифузним уповільненням основної активності, епілептиформну активність під час сну у лобно-скроневих ділянках з індексом до 1 %.

УЗД органів черевної порожнини. Наявні УЗ-ознаки помірної гепатомегалії, дисхолії, збільшення жовчного міхура.

Загальний і біохімічний аналіз крові без відхилень. ЕКГ без відхилень.

Проведено генетичне обстеження методом повноекзомного секвенування (WES) в лабораторії «Ультрагеном» (м. Київ). Аналіз ДНК проводиться за технологією секвенування наступного покоління методом парнокінцевого зчитування. Для пробопідготовки використовується методика селективного захоплення ділянок ДНК, що належать до кодуючих ділянок генів з відомим клінічним значенням (клінічний екзом) або генів, асоційованих з групою захворювань (панелі генів) і описаних у базі даних OMIM або спеціалізованих базах.

Результати WES: виявлено патогенний варіант гена SLC6A8 NM_005629.4(SLC6A8):c.786C>G (p.Tyr262Ter) у гемізиготному стані. Тип варіанта: SNV, нонсенс-мутація, патогенний (ACMG). Виявлений патогенний варіант пов'язаний з Х-зчепленим синдромом церебрального дефіциту креатину 1-го типу (OMIM# 300352).

З метою верифікації діагнозу проведено **магнітно-резонансну спектроскопію (центр Mirum clinic)**. Висновок: можливою причиною клінічної картини у пацієнта є порушення транспорту Cr, що, найімовірніше, обумовлено дефіцитом ферменту гуанідіноацетатметилтрансферази (ГАМТ), а також зменшенням активності ферменту 5,10-метилен-тетрагідрофолатредуктази й одночасно низькою швидкістю глутамат-глутамінового циклу, внаслідок чого глутамат виводиться із синапсів повільно, ексайтотоксичність стає тривалішою, швидкість детоксикаційних процесів у ЦНС знижується, що може викликати зниження порогу судомної готовності. Визначені вроджені порушення церебрального метаболізму, найімовірніше, проявилися на тлі гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС під час внутрішньоутробного розвитку пацієнта та є чинниками, які обумовлюють зниження функціональної зв'язаності та щільності нейропровідних шляхів у полях, відповідальних за вищі нервові функції, що свідчить про спостережувану у пацієнта виражену нейрональну дисфункцію.

Таким чином, ґрунтуючись на даних повноекзомного секвенування та МР-спектроскопії, після огляду дитини генетиком підтвердили остаточний діагноз «нейрометаболічна епілептична та розвиткова енцефалопатія (синдром церебрального дефіциту креатину 1-го типу) зі складними фокальними та вторинно-генералізованими нападами, затримкою статокінетичного та психомовленнєвого розвитку, синдромом дифузної м'язової гіпотонії».

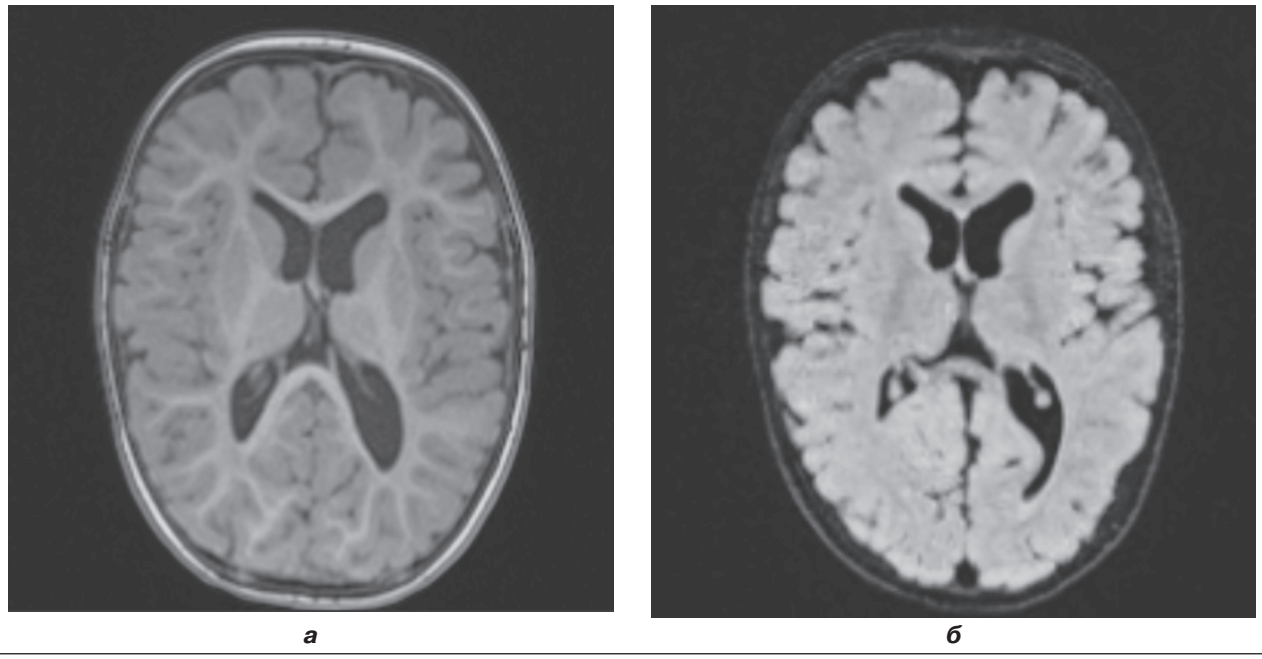
Проведено корекцію протинападової терапії: вальпроат натрію 30 мг/кг на добу, леветирацетам 30 мг/кг на добу, лакосамід 5 мг/кг на добу. Після консультації генетика до лікування було додано суплементацію креатину моногідратом 300 мг/кг на добу в 3 прийоми, аргініну гідрохлоридом 400 мг/кг на добу в 3 прийоми, гліцин 150 мг/кг на добу в 3 прийоми.

ЕЕГ нічного сну в динаміці через 8 міс. Основна активність помірно дезорганізована, з періодичним дифузним уповільненням. Частота домінантного ритму в межах вікової норми. Періодичне фокальне вповільнення фонової активності у лобно-скроневих відведеннях зліва (вираженіше ві сні). Епілептиформної активності, нападів не зареєстровано. Структура сну не порушена. Фізіологічні патерни сну збережені. Порівняно з ЕЕГ від 31.10.24 спостерігається позитивна динаміка, редукція фокальної епілептиформної активності уві сні.

Таблиця 1. Значення інтенсивності сигналів основних церебральних метаболітів і відносний вміст (відносно інтенсивності сигналу Cr як стандарту)

Метаболіт	Лок. 1	Лок. 2	Лок. 3	Лок. 4	Лок. 5	Лок. 6	Лок. 7
NAA	23,17	30,02	41,78	44,34	30,21	23,05	38,71
NAA/Cr	8,46	8,53	9,47	9,48	9,24	7,41	12,65
Cr	2,74	3,52	4,41	4,68	3,27	3,11	3,06
Cho	16,11	13,87	15,15	11,77	14,15	15,10	12,57
Cho/Cr	5,88	3,94	3,44	2,49	4,33	4,86	4,11
MIns	25,37	27,21	31,29	27,51	26,34	28,36	30,57
MIns/Cr	9,26	7,73	7,10	5,88	8,06	9,12	9,99
Lac	10,23	5,02	4,19	6,91	8,46	8,55	9,12
Lac/Cr	3,73	1,43	0,95	1,48	2,59	2,75	2,98

Примітки: Лок. 1 — ліва лобно-скронева біла речовина; Лок. 2 — права лобно-скронева біла речовина; Лок. 3 — бліда куля (ліва півкуля); Лок. 4 — ліва потилично-скронева ділянка; Лок. 5 — права потилично-скронева ділянка; Лок. 6 — лівий таламус; Лок. 7 — правий таламус; NAA — N-ацетиласпартат; NAA/Cr — співвідношення N-ацетиласпартату та креатину; Cr — креатин; Cho — холін; Cho/Cr — співвідношення холіну та креатину; MIns — міоінозитол; MIns/Cr — співвідношення міоінозитолу та креатину; Lac — лактат, Lac/Cr — співвідношення лактату та креатину.



а *б*

Рисунок 1. МРТ дитини з Х-зчепленим дефіцитом транспорту креатину: на Т1-зважених (а) та Т2-зважених (б) аксіальних зрізах відмічається підвищення МР-сигналу від білої речовини у перивентрикулярних відділах тім'яних часток. Відмічаються ознаки зменшення об'єму білої речовини обох тім'яних часток. Субарахноїдальні простори у лобно-скронево-тім'яних ділянках і латеральні щілини розширені. Бокові шлуночки помірно розширені

Обговорення

Спектр синдромів дефіциту креатину — це вроджені розлади метаболізму, що охоплюють три окремі захворювання: дефіцит гуанідиноацетатметилтрансферази (GAMT) та дефіцит L-аргінін-гліцин-амідинотрансферази (AGAT), які є розладами біосинтезу креатину; а також дефіцит транспортера креатину (CRTR). Для всіх трьох форм РДК характерними є затримка розвитку, когнітивні порушення або інтелектуальна недостатність, а також розлади мовлення та мови [17].

Х-зчеплений дефіцит транспортера креатину є рідкісним генетичним захворюванням, яке виникає внаслідок мутацій у гені SLC6A8. Рання діагностика Х-ДТК має вирішальне значення для потенційного уповільнення прогресування захворювання та поліпшення якості життя пацієнтів. Діагностика ґрунтується на комбінації клінічних проявів, біохімічних тестів (аналіз рівнів креатину в біологічних рідинах) та молекулярно-генетичних досліджень для виявлення мутацій у гені SLC6A8. МР-спектроскопія дозволяє виявити зниження піку креатину у структурах головного мозку, однак не дозволяє диференціювати різні розлади спектра креатину [6, 10].

На сьогодні не існує затверджених стратегій лікування Х-ДТК і воно залишається переважно симптоматичним і підтримувальним. Креатин та його попередники часто застосовуються як монотерапія або у комбінації з метою максимізації транспорту креатину в мозок. Однак ефективність таких підходів залишається суперечливою, головним чином через низьку проникність креатину через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [6, 17, 18].

Зокрема, систематичний аналіз 59 пацієнтів із Х-ДТК та їхніх результатів лікування демонструє, що лише 19 пацієнтів (32,2 %) показали відповідь на лікування. Зокрема, комбінована терапія креатином у поєднанні з його попередниками виявилася ефективною у 38 % випадків (16 і з 42 пацієнтів). Монотерапія L-аргініном також показала обнадійливі результати у 42,8 % пацієнтів (3 із 7), хоча ця вибірка була невеликою та потребує подальшого вивчення. Важливо відзначити, що монотерапія креатином не продемонструвала жодної ефективності (0 із 10 пацієнтів). Клінічне поліпшення проявлялося підвищенням рівня креатину в мозку, а також покращенням когнітивних функцій, моторики та контролю епілепсії [6].

Ці результати переконливо свідчать, що комбінація креатину з його попередниками, як-от L-аргінін і гліцин, є більш рекомендованим варіантом лікування Х-ДТК, тоді як монотерапія креатином є малоефективною. Ймовірно, успішність комбінованої терапії пояснюється тим, що попередники креатину (аргінін і гліцин) можуть транспортуватися в мозок за допомогою інших транспортних систем, як-от транспортер катіонних амінокислот CAT1 (SLC7A1) та CAT2 (SLC7A2), а також транспортери гліцину 1 і 2 (SLC6A9 та SLC6A5). Це дозволяє обійти дефіцит функціонального транспортера SLC6A8 і забезпечити доставку «будівельних матеріалів» для синтезу креатину безпосередньо в мозок [19].

Окрім поточних підходів, активно розробляються нові стратегії лікування Х-ДТК, спрямовані на подолання обмежень, пов'язаних із транспортом креатину через ГЕБ. Одним із перспективних напрямків є створення

ліпофільних аналогів креатину, які можуть перетинати ГЕБ шляхом простої дифузії через мембрану, не покладаючись на активні транспортні системи. Дослідження *in vivo* вже продемонстрували нейропротекторну активність фосфокреатин-Mg-комплексу, ацетату креатину та креатиніламінокислот. Крім того, циклокреатин показав здатність поліпшувати захоплення креатину та когнітивні функції в мишей з нокаутом SLC6A8, що свідчить про його потенціал як терапевтичного агента [20].

Ще одним обнадійливим напрямком є шаперонна терапія. Багато місенс-варіантів у гені SLC6A8 призводять до неправильного згортання білка, що спричиняє його затримку в ендоплазматичному ретикулумі та перешкоджає досягненню функціональної локалізації. Фармакологічні шаперони, як-от 4-фенілбутиратна кислота (4-PBA), здатні сприяти відновленню правильного згортання та транспортування білка CRTR до клітинної мембрани. Понад третина варіантів, які характеризуються порушенням згортання, були чутливими до лікування 4-PBA, що підтверджує перспективність подальшого пошуку додаткових шаперонів для лікування Х-ДТК [21].

Майбутні дослідження мають зосередитися на проведенні клінічних випробувань з більшою вибіркою для всебічної оцінки ефективності креатину в монотерапії та в поєднанні з його попередниками. Крім того, подальше вивчення механізму транспорту попередників креатину через ГЕБ є ключовим для розробки нових, більш ефективних терапевтичних стратегій. Розробка новітніх терапевтичних методів, як-от генна терапія та редагування генома, також відкриває значні перспективи для корекції генетичних порушень, що лежать в основі Х-ДТК.

Висновки

Наша стаття присвячена глибокому аналізу розладів дефіциту креатину, зокрема Х-зчепленого дефіциту транспортера креатину, з метою підвищення обізнаності про це рідкісне, але серйозне генетичне захворювання. Ми детально розглянули механізми транспорту креатину, генетичні передумови Х-ДТК, його клінічні прояви, а також сучасні методи діагностики та лікування. Основною проблемою у терапії Х-ДТК залишається низька проникність креатину через гематоенцефалічний бар'єр, що значно ускладнює ефективну доставку креатину до мозку, де він критично необхідний для енергетичного обміну й нормального розвитку і функціонування ЦНС.

Сучасні дослідження та власний досвід показали, що комбінована терапія креатином та його попередниками, як-от L-аргінін і гліцин, є більш перспективним підходом порівняно з монотерапією креатином. Ймовірно, це пов'язано з тим, що попередники креатину можуть використовувати альтернативні транспортні системи для проникнення у мозок, обходячи дефіцит функціонального транспортера SLC6A8. Ми також висвітлили новітні підходи до лікування, включно з розробкою ліпофільних аналогів креатину та шаперонною терапією, які можуть забезпечити ефективнішу доставку креатину до клітин мозку та корекцію неправильного згортання білка CRT відповідно.

Ця стаття призначена для широкого кола читачів, зокрема медичних працівників, науковців, а також родин пацієнтів з Х-ДТК. Наша мета — не тільки поширити знання про це захворювання, але й підкреслити важливість ранньої діагностики та пошуку інноваційних терапевтичних стратегій. Ми сподіваємося, що підвищення обізнаності сприятиме подальшим дослідженням і поліпшенню якості життя людей, які страждають на розлади дефіциту креатину.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Вдячність. Автори висловлюють вдячність за надання результатів дослідження, використаних при підготовці публікації, Андрію Погребняку й Ірині Грабовенській (МЦ «Лікарська практика»), професору Дмитру Микитенку («Генетичний центр материнства та дитинства професора Микитенка»), кандидату фізико-математичних наук Зінаїді Рожковій (Mirum clinic), а також маленькому пацієнтові та його батькам.

References

1. Fehr A, Prütz F. Rare diseases: a challenge for medicine and public health. J Health Monit. 2023 Dec 13;8(4):3-6. doi: 10.25646/11826.

2. Verkhovna Rada of Ukraine. Law of Ukraine No 4222-VI of June 7, 2012. On amendments to the Fundamentals of Ukrainian Legislation on Healthcare to Ensure Prevention and Treatment of Rare (Orphan) Diseases. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1213-18#Text. Ukrainian.

3. Rosenberg EH, Almeida LS, Kleefstra T, et al. High prevalence of SLC6A8 deficiency in X-linked mental retardation. Am J Hum Genet. 2004 Jul;75(1):97-105. doi: 10.1086/422102.

4. Duran-Trio L, Fernandes-Pires G, Grosse J, et al. Creatine transporter-deficient rat model shows motor dysfunction, cerebellar alterations, and muscle creatine deficiency without muscle atrophy. J Inherit Metab Dis. 2022 Mar;45(2):278-291. doi: 10.1002/jimd.12470.

5. Marques EP, Wyse ATS. Creatine as a Neuroprotector: an Actor that Can Play Many Parts. Neurotox Res. 2019 Aug;36(2):411-423. doi: 10.1007/s12640-019-00053-7.

6. Li J, Xu S. Diagnosis and Treatment of X-Linked Creatine Transporter Deficiency: Case Report and Literature Review. Brain Sci. 2023 Sep 28;13(10):1382. doi: 10.3390/brainsci13101382.

7. Clark AJ, Rosenberg EH, Almeida LS, et al. X-linked creatine transporter (SLC6A8) mutations in about 1% of males with mental retardation of unknown etiology. Hum Genet. 2006 Jul;119(6):604-610. doi: 10.1007/s00439-006-0162-9.

8. Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM, et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome. Am J Hum Genet. 2001 Jun;68(6):1497-1500. doi: 10.1086/320595.

9. Van de Kamp JM, Betsalel OT, Mercimek-Mahmutoglu S, et al. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. J Med Genet. 2013 Jul;50(7):463-472. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101658.

10. Mejdahl Nielsen M, Petersen ET, Fenger CD, et al. X-linked creatine transporter (SLC6A8) deficiency in females: Difficult

to recognize, but a potentially treatable disease. Mol Genet Metab. 2023 Nov;140(3):107694. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107694.

11. Van de Kamp JM, Mancini GM, Salomons GS. X-linked creatine transporter deficiency: clinical aspects and pathophysiology. J Inherit Metab Dis. 2014 Sep;37(5):715-733. doi: 10.1007/s10545-014-9713-8.

12. Mancardi MM, Caruso U, Schiaffino MC, et al. Severe epilepsy in X-linked creatine transporter defect (CRTR-D). Epilepsia. 2007 Jun;48(6):1211-1213. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01148.x.

13. Jaggumantri S, Dunbar M, Edgar V, et al. Treatment of Creatine Transporter (SLC6A8) Deficiency With Oral S-Adenosyl Methionine as Adjunct to L-arginine, Glycine, and Creatine Supplements. Pediatr Neurol. 2015 Oct;53(4):360-363.e2. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.006.

14. Mercimek-Mahmutoglu S, Muehl A, Salomons GS, et al. Screening for X-linked creatine transporter (SLC6A8) deficiency via simultaneous determination of urinary creatine to creatinine ratio by tandem mass-spectrometry. Mol Genet Metab. 2009 Apr;96(4):273-275. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.12.020.

15. Fernandes-Pires G, Braissant O. Current and potential new treatment strategies for creatine deficiency syndromes. Mol Genet Metab. 2022 Jan;135(1):15-26. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.12.005.

16. Bruun TUJ, Sidky S, Bandeira AO, et al. Treatment outcome of creatine transporter deficiency: international retrospective cohort study. Metab Brain Dis. 2018 Jun;33(3):875-884. doi: 10.1007/s11011-018-0197-3.

17. Mercimek-Andrews S, Salomons GS. Creatine Deficiency Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993-2025.

18. Dunbar M, Jaggumantri S, Sargent M, Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Treatment of X-linked creatine transporter (SLC6A8) deficiency: systematic review of the literature and three new cases. Mol Genet Metab. 2014 Aug;112(4):259-274. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.011.

19. Yeramian A, Martin L, Serrat N, et al. Arginine transport via cationic amino acid transporter 2 plays a critical regulatory role in classical or alternative activation of macrophages. J Immunol. 2006 May 15;176(10):5918-5924. doi: 10.4049/jimmunol.176.10.5918.

20. Cacciante F, Gennaro M, Sagona G, et al. Cyclocreatine treatment ameliorates the cognitive, autistic and epileptic phenotype in a mouse model of creatine transporter deficiency. Sci Rep. 2020;10:18361. doi: 10.1038/s41598-020-75436-4.

21. El-Kasaby A, Kasture A, Koban F, et al. Rescue by 4-phenylbutyrate of several misfolded creatine transporter-1 variants linked to the creatine transporter deficiency syndrome. Neuropharmacology. 2019 Dec 15;161:107572. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.015.

Отримано/Received 04.06.2025
Рецензовано/Revised 16.07.2025
Прийнято до друку/Accepted 23.07.2025

Information about authors

Yuriy Antypkin, MD, DSc, PhD, Professor, Academician of NAMSU, Director of Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-8018-4393

Lyudmyla Kyrylova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9879-1132

Oleksandr Miroshnikov, PhD in Medicine, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Scientific Secretary, Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380 (63) 8980224; https://orcid.org/0000-0002-7614-6335

Oleksii Dolenko, PhD in Medicine, Director of Ultragenom LTD, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-7508-3160

Viktoria Badiuk, PhD in Medicine, Asiciated Perofessor, Head Biologist, Ultragenom LTD, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0009-0001-8014-3436

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Yu.H. Antypkin[1], L.H. Kyrylova[1], O.O. Miroshnikov[1], O.O. Dolenko[2], V.M. Badiuk[2]
[1]Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine
[2]Ultragenom LTD, Kyiv, Ukraine

Modern approaches to the diagnosis and treatment of X-linked creatine transporter deficiency: literature review and own observation

Abstract. ***Background.*** X-linked creatine transporter deficiency (CTD) is a rare genetic metabolic disorder causing significant neurological impairments. It results from mutations in the SLC6A8 gene, which disrupt creatine transport into the brain. Clinical manifestations include developmental delay, intellectual disability, behavioral disorders, and epilepsy, often complicating early diagnosis. The purpose was to summarize current data on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of CTD, and to present a

clinical case illustrating the diagnostic challenges in this condition. ***Materials and methods.*** This article reviews the pathogenesis of CTD, which stems from a deficit in creatine transport to the brain. Diagnosis relies on clinical presentation, biochemical tests (creatine/urine creatinine ratio), and magnetic resonance spectroscopy (MRS), which reveals an absence of creatine peaks in the brain. The gold standard for diagnosis is molecular genetic testing (whole exome sequencing — WES). We present a clinical case of drug-resistant epilepsy and developmental delay in a boy whose CTD diagnosis was confirmed by WES and MRS. ***Results.*** Early diagnosis and timely initiation of therapy are crucial for improving prognosis. While no standardized treatment exists, combination therapy with creatine, L-arginine, and glycine proves more effective than creatine alone, as creatine precursors can utilize alternative pathways of transport into the brain. Promising avenues include the development of lipophilic creatine analogs and chaperone therapy. ***Conclusions.*** CTD is a serious condition requiring high awareness among clinicians for timely diagnosis. Combined supplementation with creatine and its precursors is the most evidence-based treatment strategy. Further research into novel therapeutic approaches, such as gene therapy, is vital for future treatment.

Keywords: inborn errors of metabolism; metabolic disorders; X-linked creatine transporter deficiency; SLC6A8; orphan diseases; epilepsy; epileptic encephalopathies; whole exome sequencing; magnetic resonance spectroscopy